



LESÃO LINFO-EPITELIAL BENIGNA DE PARÓTIDA

*Conceito e aspectos anátomo-clínicos.
Apresentação de um caso com evolução maligna.*

Hugo B. Haase *
Lotário H. Roesch **

O termo «lesão linfo-epitelial benigna» foi cunhado por GODWIN (17), em 1952, tentando ordenar um pouco a confusão reinante no capítulo dos tumores linfo-epiteliais das glândulas salivares e/ou lacrimais. Ficou assim isolada e individualizada uma lesão tumoral de glândula parótida e de outras glândulas salivares que até então e mesmo ainda posteriormente, havia recebido a mais variada gama de denominações: inflamação crônica, síndrome ou doença de Mikulic, linfo-epitelioma, adenolinfoma, adenoma linfomatoso, adenoma linfomatóide, adenoma sólido, tumor linfocítico, síndrome de Sjögren, quando acompanhada de determinados sintomas gerais, etc.

Embora se trate morfológicamente de um tumor (entre nós, a palavra tumor refere-se a uma tumefação, qualquer que seja a sua origem), GODWIN (17) preferiu o termo «lesion» (lesão) para não se comprometer quanto à sua verdadeira natureza, inflamatória ou neoplásica; não se utilizou da palavra «tumour» porque esta em sua língua já encerra implicitamente o conceito de neoplasia e deixou de fazê-lo com a denominação de «pseudo-tumour» para não inclinar-se definitivamente a favor da natureza inflamatória.

A lesão linfo-epitelial benigna, pelos seus aspectos macro- e microscópicos, deve ser nitidamente diferenciada de outros tumores linfo-epiteliais das glândulas salivares, tais como cistadenoma papilar

linfomatoso (tumor de Warthin), tumor misto ou outros diversos adenomas com componentes linfóides.

O desconhecimento de sua etiopatogenia real, a inter-relação inconstante e ainda não bem definida dessa tumefação glandular com um quadro sintomatológico geral característico e conhecido como síndrome de Sjögren ou às vezes também como doença de Mikulicz, tornaram o assunto ainda mais complexo.

Para um melhor entendimento, será útil o alinhamento de sua história natural.

Histórico

O caso de MIKULICZ (26), relatado pelo próprio em 1892, é a primeira referência ao assunto na literatura médica. A doença começou com tumefação das glândulas lacrimais, cada vez maior a ponto de prejudicar a visão e atingindo posteriormente também as glândulas salivares sub-mandibulares e parótidas e por fim as glândulas salivares oro-faríngeas menores. Após ressecção parcial (2/3), houve recidiva local e o doente veio a falecer de «apendicite», durante a qual, num período de cerca de oito dias, a tumefação glandular regrediu quase por completo. Os tecidos excisados apresentaram infiltração maciça do tecido glandular por células pequenas, redondas do tipo linfocitário, sendo que a ilustração incluía também grupos de células

* Professor Adjunto do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da U.F.R.G.S.

** Residente (R2) do mesmo Departamento.

maiores e semelhantes às que posteriormente foram identificadas como células epí-mioepiteliais (27). Mikulicz acreditou que a causa dessa doença, de desenvolvimento lento e cíclico fosse de natureza inflamatória e de evolução benigna.

Apareceu, então, posteriormente, uma série de publicações a respeito de tumefações uni- ou bilaterais crônicas de glândulas salivares e lacrimais, todas classificadas como doença de Mikulicz, porém agora muitas de evolução rapidamente fatal. NAPP (8), em 1907, analisando estes casos fatais, constatou tratar-se de lesões diferentes do que as referidas por Mikulicz e desencadeadas por causas bem definidas, tais como leucemia, linfoma maligno, linfomatose atípica e tuberculose. Isto motivou HOWARD (20), dois anos após, e coligindo da literatura médica algumas dezenas de casos da suposta doença de Mikulicz, a agrupá-los em três categorias: a) doença de Mikulicz, b) linfomas malignos, c) leucemias. Mais tarde, SCHAFFER & JACOBSEN (32), em 1927, reduziram esses quadros patológicos a apenas dois grupos distintos: a) doença de Mikulicz, propriamente dita, de etiologia obscura e desconhecida e b) síndrome de Mikulicz, ocasionada por causas definidas, como leucemia, linfosarcoma, tuberculose, sarcoidose, etc.

Em 1933, surgiu SJÖGREN (33) descrevendo uma nova síndrome caracterizada essencialmente por conjuntivite («keratoconjunctivitis sicca») e xerostomia, devidas a alterações inflamatórias crônicas por hipofunção das glândulas lacrimais e salivares, além de outros sintomas gerais encontrados em «colagenoses»; essa síndrome acompanhando-se na maioria das vezes de tumefação glandular, de preferência da ou das parótidas e glândulas lacrimais, mais raramente das sub-mandibulares e sub-linguais.

Paralelamente continuaram sendo relatadas e separadas em grupo a parte, tumefações de glândulas salivares e lacrimais isoladas, mesmo unilaterais e sem manifestações clínicas gerais. Observavam-se nelas características histológicas de estruturação linfo-epitelial, semelhantes entre si, mas diferentes dos adenolinfomas mais freqüentes e já conhecidos há mais tempo (25) como o cistadenoma papilar linfomatoso (tumor de Warthin) e dos malignos linfo-epiteliomas de Sch-

minke-Regaud das fossas nasais (1,34). Assim, SWINTON & WARREN (35), em 1938, descreveram 7 casos de tumores linfo-epiteliais da parótida identificando-os como formas localizadas de doença de Mikulicz. SKORPIL (34), em 1939, refere 3 casos de «linfo-epitelioma», sempre considerados muito malignos, como curiosamente benignos. Destes, pelo menos um, o seu caso número 3, apresenta aspecto e comportamento semelhantes aos tumores posteriormente designados como lesão linfo-epitelial benigna. Reporta-se ainda o mesmo autor a alguns outros casos semelhantes de colegas seus. Entre os seus adenolinfomas. CARMICHAEL et al. (9) (1935) mencionam um caso que se acredita semelhante a uma lesão linfo-epitelial benigna (17). O mesmo acontece com um caso de FEIN (14) (1940), por ele referido como linfo-epitelioma. LLOYD (24) (1946) identifica a combinação de hiperplasia linfóide e epitelial como uma variante sólida do cistadenoma papilar linfomatoso de Warthin. Já GASTON & TEDESCHI (16), voltam a sugerir em 1946 que todos os tumores benignos e malignos nascendo em regiões parotidiana sub-maxilar e consistindo em combinações mais ou menos exclusivas de elementos linfóides e epiteliais, fossem chamados de adenolinfomas. Com isto estava novamente englobada a totalidade dos tumores linfo-epiteliais, juntamente com os tumores de Warthin, para os quais THOMPSON & BRYAN (37), em 1950, conseguiram relacionar uma lista de nada menos de 20 designações diferentes. Em contrapartida, KIRKLIN et al (22) . . . (1951) criaram o grupo de «tumores linfocíticos» da parótida.

Em face dessas controvérsias e em virtude da variedade de termos empregados para significar frequentemente a mesma entidade patológica, GODWIN (17), em 1952, resolveu estudar mais detidamente o assunto com a finalidade de clareá-lo. Baseou-se em 11 casos de tumores uni- ou bilaterais de parótida, todos com características histológicas semelhantes e constituídos por proliferação intra-glandular de tecido linfóide e epitelial ductal, sendo perfeitamente diferenciáveis das lesões linfo-epiteliais papilares císticas dos tumores de Warthin, de tumores epiteliais oxifílicos com componente linfomatoso e de linfo-epiteliomas

do tipo Schminke (maligno). Submeteu algumas lâminas de seus casos a J.R. Mc DONALD, do grupo de Kirklin e a LLOYD, para estudo comparativo sendo que estes acabaram considerando-os idênticos aos seus «tumores linfocíticos», respectivamente «adenolinfomas sólidos» (17). Para indicar a potencialidade benigna de seus casos, diferenciando-se de alguns outros «linfo-epiteliomas» de conotação maligna e para descrever ao mesmo tempo os seus componentes histológicos, sem entrar no mérito do problema etiológico, GODWIN criou a denominação genérica de «LESÃO LINFO-EPI-TELIAL BENIGNA».

Por outro lado, em publicação posterior, mas na verdade desconhecendo o trabalho de Godwin, MORGAN & CASTLEMAN (27), em 1953, agora sob o rótulo de doença de Mikulicz, estudaram 18 casos de tumefação de glândulas salivares e lacrimais, mas praticamente sem sintomatologia geral, salientando as características histopatológicas e chamando a atenção particularmente para as «ilhotas» de células epiteliais, por eles consideradas como epimioepiteliais, em meio a tecido linfóide-maduro, achados esses em última análise semelhantes aos de Godwin. Verificando as semelhanças dos aspectos clínicos e anátomo-patológicos existentes entre a síndrome de Sjögren e a doença de Mikulicz, opinaram no sentido da última não ser uma entidade distinta como até então se acreditava, mas meramente uma manifestação de um complexo sintomático mais generalizado, conhecido como síndrome de Sjögren.

Após isto, ainda alguns autores como BAUER & BAUER (3), em 1953 deixaram de adotar a terminologia de Godwin, criando por exemplo para os seus casos, de sintomatologia local, o termo de «adenoma linfomatóide». Porém, de uma maneira geral, constituiu-se daí para diante a denominação de lesão linfo-epitelial benigna como a mais empregada.

Para HERBUT (18) (1959), uma de suas maiores vantagens foi a de substituir a designação de doença de Mikulicz, um tanto desacreditada por causa das confusões com a síndrome de Mikulicz.

FOOTE & FRAZELL (15), em 1954, em seu capítulo de tumores de glândulas salivares como parte do Atlas de Patologia Tumoral da Armed Forces, já se re-

ferem explicitamente a casos de lesão linfo-epitelial benigna.

Na literatura alemã, embora já há mais tempo houvesse sido individualizada referida lesão sob o nome de adenolinfoma (ALBERTINI (1), 1955/SKORPIL (34), 1939), só recentemente tem sido adotada (KRAUS & HORACEK (23), 1970) sob aquele nome.

Enquanto isto, continuaram desenvolvendo-se os trabalhos para tentar esclarecer as relações entre a lesão linfo-epitelial benigna com os outros tumores linfo-epiteliais de glândulas salivares, por um lado e por outro com a doença de Mikulicz e síndrome de Sjögren.

BERNIER & BHASKAR (4), em 1958, reavaliando 186 casos de tumores linfo-epiteliais do Arm. Forc. Inst. Path. e registrados sob as mais diversas designações, classificaram-nos em dois grandes grupos: a) o primeiro, incluindo os cistos solitários ou múltiplos (cisto epitelial benigno), os cistadenomas papilares linfomatosos (tumor de Warthin), os adenomas linfomatosos (verdadeiros adenomas bem caracterizados, mas com tecido linfóide intersticial) e por fim os tumores mistos ou adenomas pleomórficos, linfomatosos — b) o segundo grupo, constituído exclusivamente pela lesão linfo-epitelial benigna.

SAPHIR (31), 1959 e BHASKAR (6), 1961, referem-se à doença de Mikulicz como lesão linfo-epitelial benigna e acreditam nas relações da síndrome de Sjögren com esta patologia.

BUNIN et al (7) (1964), em estudo predominantemente clínico de 62 casos de síndrome de Sjögren, conseguiram realizar exames histológicos em 20, constatando então que cerca da metade preenchia inteiramente os critérios de Morgan & Castleman (27) para doença de Mikulicz (infiltrados linfocitários mais ilhotas epimioepiteliais).

CRUIKSHANK (11), em 1965, com base em 11 casos próprios de lesão linfo-epitelial benigna localizada e comparando-os com outros da literatura médica, assinala a semelhança de alterações histológicas entre as lesões totalmente localizadas, a doença de Mikulicz e a síndrome

de Sjögren. No entanto, não compartilha a opinião de Morgan & Castleman (27) (1953), quando estes pretendem encontrar em todas as lesões linfo-epiteliais (com ilhotas epiteliais), exemplos de síndrome de Sjögren. Isto porque acham que tal quadro histológico não seria tão específico: infiltração linfóide associada a ilhotas epimioepiteliais podem por exemplo ser achadas ocasionalmente em áreas inflamadas de próstata hipertrófica.

Posteriormente, EVANS & CRUIKSHANK (13), em 1970, abordam a questão novamente, referindo-se a uma «síndrome de Mikulicz-Sjögren». Acreditam que sob o ponto de vista terminológico, ainda o melhor é o termo de lesão linfo-epitelial benigna sendo realmente o mais adotado, atualmente, apesar de que seus aspectos possam ser encontrados em algumas outras condições não relacionadas e não neoplásicas, associadas à sarcoidose de glândulas salivares, a cálculos salivares ou a epitélio salivar heterotópico presente em um linfonódo.

Acham os mesmos autores (13) que a importância prática da lesão para o patologista é a diferenciação de linfomas malignos, com base essencialmente na presença ou não das ilhotas epi-mioepiteliais que não tem sido encontradas nos últimos.

Patologia

A lesão linfo-epitelial benigna é bastante rara. Para FOOTE & FRAZELL (15) (1954), sua incidência entre os tumores benignos das glândulas salivares maiores é de 2:505, reservado sempre o maior contingente para os tumores mistos ou adenomas pleomórficos. Em nosso serviço (Departamento de Patologia da FMPA — UFRGS), essa proporção alcança o índice de 1:63, durante um período de 25 anos, enquanto que RONAY et al (29) (1971) encontraram 11 tumores «tipo doença de Mikulicz» entre 41 tumores benignos da parótida.

Em relação à incidência dentro do grupo dos tumores linfo-epiteliais da parótida e/ou glândulas salivares e lacrimais, BERNIER & BHASKAR (4) ... (1958) somaram 55 lesões linfo-epiteliais benignas entre um total de 186 (28,5%), reservada aqui a maioria (60%) para os

cistadenomas papilares linfomatosos (tumores de Warthin). Em nosso serviço a proporção atingiu um índice de 1:3.

Relativamente ao sexo, a lesão linfo-epitelial benigna é mais encontrada nas mulheres de média idade. Acomete de preferência as glândulas salivares parotidianas e mais raramente as sub-maxilares, sublinguais e orofaringeanas menores, além das glândulas lacrimais.

A tumefação pode ser solitária, localizada, como também pode ser difusa dentro de uma ou mais glândulas. SWINTON & WARREN (35) (1938) relatam 7 casos, dois dos quais bilaterais e todos em mulheres de 40-72 anos. Nos 11 casos de GODWIN (17) (1952) 3 eram bilaterais, ocorridos em 8 mulheres e 3 homens com idades entre 39-73 anos. Já MORGAN & CASTLEMAN (27) (1953) apontam entre 18 casos, 15 mulheres e 3 homens, com idades de 35-70 anos.

Ao exame macroscópico, o aspecto é ou de uma glândula multilobulada, aumentada de volume, ou de um nódulo mais circunscrito, encapsulado, outras vezes sem cápsula, tendo uma consistência de borracha. A superfície de corte é de coloração pardo-esbranquiçada, úmida e brilhante, mais ou menos uniforme ou então apresenta-se como tecido glandular de aspecto habitual contendo áreas arredondadas de tecido neoplásico de características as vezes semelhantes a tecido linfático.

Microscopicamente, a lesão linfo-epitelial benigna esmera-se em aspectos bastante característicos. Quando difusa, desenvolve-se irregularmente no interior de diferentes lóbulos glandulares, rechaçando ou fazendo desaparecer as estruturas parenquimatosas habituais, total ou parcialmente. No caso de lesão nodular, ela se desenvolve de maneira mais circunscrita, principalmente quando encapsulada.

A sua composição histológica consiste fundamentalmente em intensa proliferação de tecido linfóide, constituído por linfócitos mais ou menos maduros, frequentemente assumindo arranjos foliculares com centros germinativos. Essa última formação não ocorre com a mesma abundância como nos tumores de Warthin, mas aparece ainda na metade dos casos (13). Em meio a esses linfócitos surge o segundo componente, caracteriza-

do por proliferação de um outro tipo de células maiores, poligonais ou arredondadas, de citoplasma relativamente abundante, geralmente pouco eosinófilo e às vezes hidrópico, sendo que os núcleos são habitualmente vesiculosos. Essas células são consideradas epiteliais e/ou mioepiteliais (27) e tem as suas membranas frequentemente mal definidas a ponto de assumirem arranjos sinciciais. Elas geralmente estão dispostos em massas sólidas de limites nítidos contra o tecido linfóide de fundo, ou deixam reconhecer algumas estruturas ductulares, com raras formações de pequenos microcistos. Outras vezes, essas ilhotas apresentam faixas ou massas hialinas em seu interior ou então apresentam-se penetradas irregularmente pelos elementos linfocitários, com sinais de degeneração hidrópica acentuada do citoplasma e certa picnose nuclear em algumas delas. Podem assim ficar desgarradas e isoladas, assemelhando-se a células reticulares maiores em meio ao componente linfóide maduro e resultando daí a impressão de crescimento linfomatoso, principalmente quando ocorrem nelas algumas mitoses, o que é possível. Acessoriamente podem comparecer focos hemorrágicos com presença de histiócitos carregados de pigmentos de hemossiderina, havendo muito raramente focos de calcificação. Plasmócitos em geral não são vistos.

A *histogênese* foi estudada por MORGAN & CASTLEMAN (27) (1953) e BERNIER & BHASKAR (4) (1953). De acordo com eles, inicia-se o processo por infiltração linfocitária em torno de ductos intralobulares, acarretando atrofia e finalmente desaparecimento completo dos ácinos. Os ductos, ao contrário, apresentam alterações proliferativas, traduzidas primeiramente por certa basofilia citoplasmática e aumento volumétrico com hiper cromatismo nuclear, seguidos de proliferação celular que vai levando à diminuição ou apagamento das luzes. Para os primeiros autores, a lesão primária estaria nos ductos, sendo a infiltração linfocitária uma reação secundária às alterações ductais, enquanto que para os últimos, a lesão começaria como hiperplasia de linfonódios intraglandulares, com extensão desse processo ao longo dos ductos próximos, induzindo-os a alterações

proliferativas e metaplásicas de suas células e conseqüente oclusão luminal; nesta oportunidade poderiam comparecer microcistos por dilatação dos ácinos correspondentes.

O *diagnóstico histológico* baseia-se na combinação dos infiltrados linfóides e hiperplasia epitelial, elementos que no entanto podem estar também presentes em outras entidades patológicas.

A lesão linfo-epitelial benigna diferencia-se da sialoadenite crônica: pela presença nesta de plasmócitos e eosinófilos, além dos linfócitos; pela focalização dos infiltrados; pela maior conservação dos elementos glandulares, em especial dos ácinos; pela ausência de massas epiteliais e de proliferação ductal acentuada; pela presença de fibrose.

O cistadenoma papilar linfomatoso (tumor de Warthin) apresenta-se sempre um pouco cístico ao exame macroscópico e ao exame histológico evidencia um epitélio cilíndrico alto, bem eosinófilo com uma fileira dupla de núcleos, geralmente disposto em papilas, além de grande número de folículos linfóides nos infiltrados.

A possibilidade de confusão com carcinoma metastático é apontada por MORGAN & CASTLEMAN (27) (1953) para os casos de pequenos fragmentos em cortes de congelação nas mãos de patologistas de pequena experiência com esta lesão.

A diferenciação com os linfomas malignos é sumamente importante, sob o ponto de vista prognóstico. O tipo celular especial dos reticulossarcomas e da doença de Hodgkin não deixa pairar dúvidas. O mesmo porém não se dá com o linfossarcoma diferenciado ou com uma leucemia linfóide, cujas células linfocíticas poderiam prestar-se a confusão com os infiltrados próprios da lesão linfo-epitelial benigna. Contudo nos primeiros a infiltração celular passa de um lóbulo a outro obliterando os septos, e eles também não apresentam nem as ilhotas epiteliais típicas nem os folículos linfóides da segunda.

Aspectos Clínicos

A lesão linfo-epitelial benigna pode deixar de apresentar qualquer manifestação de ordem mais geral e ficar limitada exclusivamente a uma sintomatologia lo-

cal, consistindo em discreto desconforto da própria tumefação e dor ocasional. Outras vezes, conforme a sua localização nas glândulas lacrimais e/ou salivares, comparece segura dos olhos com ardência e conjuntivite ou aptialismo e xerostomia. A xerostomia foi encontrada por GODWIN (17) (1952), em seus 11 casos mais ou menos localizados, por 3 vezes, enquanto que MORGAN & CASTLEMAN (27) (1953) a constataram 4 vezes em 18.

Porém, em grande número de casos, a sintomatologia geral é bastante rica e polimorfa, ajuntando-se mais uma rinofaringolaringite e um ou mais sinais próprios de alguma collagenopatia como artrite reumatóide ou manifestações de esclerodermia, de lúpus eritematoso disseminado, poli-artrite nodosa, polimiosite, e as vezes ainda o fenômeno de Raynaud, anemia, púrpura, esplenomegalia, etc. (25) O conjunto de manifestações clínicas gerais, com destaque para a conjuntivite «sicca», xerostomia, tumefação glandular salivar (principalmente das parótidas) ou lacrimal, indolores e artrite reumatóide é conhecido sob o nome de Síndrome de SJÖGREN (33,25).

Nem sempre essa síndrome está completa, mas para a maioria dos autores (36) bastam 2 a 3 dos sintomas principais acima referidos para caracterizá-la. O quadro clínico completa-se na maioria dos casos com a presença de tumefações das glândulas salivares e/ou lacrimais nodulares ou difusas e de crescimento lentamente progressivo, alternando-se com períodos de remissão parcial, acompanhado ou não de crises esporádicas de hipertermia.

Patogênese

A lesão linfo-epitelial benigna já foi desde o início considerada como de natureza inflamatória e provocada por um agente de ação lenta e pouco intensa (MIKULICZ (26)). Por outro lado, os seus aspectos de crescimento tumoral, principalmente nas formas nodulares, não permitem afastar de todo a possibilidade da natureza neoplásica da lesão. No entanto, parece que hoje a maioria dos autores reconhece as suas relações com fenômenos imuno-alérgicos, ou seja, são favoráveis à patogenia inflamatória.

MORGAN & CASTLEMAN (27) (1953) chamam a atenção sobre as semelhanças histológicas entre as lesões salivares e as da tireóide na doença de Hashimoto, considerada de base auto-imune, mas as duas nunca foram encontradas juntas.

BUNIM et al (7) (1964), tendo encontrado fatores reumáticos em quase todos os seus 62 pacientes com síndrome de Sjögren, mesmo naqueles sem artrite reumatóide clinicamente evidente, acreditam tratar-se de doença imunológica indiscutível. Pensam assim também BERTRAM & HALBERG (5) (1964) que encontraram um anticorpo específico contra o epitélio dos ductos salivares no soro de doentes com a mesma síndrome. Surgiram tentativas para provocar experimentalmente lesões glandulares, por processos imunológicos, mas os resultados não são totalmente convincentes. CHAN (10) (1964) conseguiu produzir em cobaias uma sialo-adenite linfocítica, por imunização com tecido de glândula salivar

homóloga incorporada em adjuvante de Freund, mas às lesões conseguidas faltava o componente epitelial. No entanto, KESSLER (21) (1968) encontrou alterações de glândulas lacrimais e salivares, histologicamente idênticas com as da síndrome de Sjögren, em algumas linhagens de camundongos acometidos naturalmente de condições auto-ímmunes e verificou que tais alterações começavam a aparecer em torno do quarto mês, ao mesmo tempo em que se manifestavam os outros fenômenos auto-ímmunes.

ANDERSON (2) (1971), ao referir-se à síndrome de Sjögren acredita-a causada por antígenos resultantes de ácinos glandulares danificados, que em contato com tecido linfóide intraglandular acarretam produção de anticorpos e esses novamente danificando em círculo vicioso, outros constituintes glandulares. Alinham a favor da natureza auto-imunológica da síndrome de Sjögren os seguintes fatos: a) associação de artrite reumatóide em mais da metade dos casos b) existe hipergamaglobulinemia constante — c) o fator reumatóide é achado em mais de 75% dos casos — d) existem fatores antitiroglobulina em cerca de 35% e fatores antinucleares em cerca de 65% dos casos — e) uma

reação auto-anticorpo com citoplasma de células ductais salivares é observada em mais da metade dos casos.

Evolução

Como indica a própria denominação, a lesão linfo-epitelial benigna desde MIKULICZ (26), e também com GODWIN (17) e MORGAN & CASTLEMAN (27) e autores anteriores e posteriores, foi sempre considerada benigna. No entanto, considerado o caráter de crescimento neoplásico indiscutível existente em grande parte dos casos, a transformação maligna deve ser pelo menos teoricamente considerada.

As referências quanto a uma evolução maligna são muito raras. Os autores, contribuindo com um caso pessoal, discutem o assunto mais adiante.

Apresentação do Caso

Trata-se de uma mulher de 44 anos de idade, de cor branca, residente na zona rural do noroeste do Estado do Rio Grande do Sul.

Primeira internação (Hospital Tuparendi) — em março de 1971. A paciente apresenta tumor localizado na região parotídea esquerda e que vem se desenvolvendo lentamente há mais de 14 meses, acompanhado de secura da boca, dores reumáticas e anemia. Tem tido também desde o início, crises esporádicas de febre. O tumor tem o tamanho de um ovo de ganso e não compromete aparentemente a pele e estruturas vizinhas. Não há alterações em glândulas lacrimais ou outras glândulas salivares, nem linfonodomegalia próxima ou afastada. Feita uma biópsia excisional (incompleta), resultaram 6 fragmentos de tecido, medindo o maior 5x3x2 cm e o menor 2x1x1 cm., de coloração parda-clara e de consistência firme. Ao corte, evidenciam superfície multinodular lisa e esbranquiçada.

O exame histológico revelou ao lado de pequenas áreas de tecido glandular salivar ainda parcialmente conservado, mas já com os interstícios bastante infiltrados por elementos linfocitários, áreas bem maiores com a mesma infiltração, porém mais densa, a ponto de apagar totalmente as estruturas tubulares e acinares típicas (fig. 1).

Os linfócitos encontrados, na maioria das vezes correspondendo a linfócitos maduros, mostram-se às vezes um pouco mais imaturos e assumem outras vezes disposição folicular com centros germinativos. Em meio a esse infiltrado linfocitário de base surgem ilhotas ou massas de células do tipo epitelial, maiores, poligonais, de citoplasma mais abundante, frequentemente hidrópico e núcleos algo vesiculosos. As ilhotas, maciças e com limites relativamente nítidos em relação aos elementos linfocitários, podem ser por estes invadidas e dissociadas complemente. (figs. 2 e 3).

Raras vezes desenham-se nas ilhotas, algumas estruturas tubulares e outras vezes há em seu interior alguns focos de hialinização. O diagnóstico anátomo-patológico feito nesta ocasião, foi de linfo-epitelioma benigno (Doença de Mikulicz).

Segunda internação (Hospital de Guaraní das Missões) — em outubro de 1971. No decurso de tempo ocorrido entre a 1ª e a 2ª internações (7 meses) houve recidiva tumoral, queixando-se agora a doente de xerostomia bem mais acusada. O tumor resultante está localizado na região retro e infra-auricular, medindo cerca de 4 cm de diâmetro, agora duro, doloroso e aderente aos planos superficiais e profundos. Além disto, existe na região cervical póstero-lateral esquerda outro nódulo menor, sub-cutâneo, ovalado, relativamente móvel, medindo 3x2 cm, com aspecto de gânglio linfático. Da nova biópsia resultaram dois fragmentos, um correspondendo ao tumor da região parotídea com as dimensões de 3,8x2,5x2,3 cm, pardacento, liso, fôco, homogêneo, e outro correspondendo a linfonódio com as dimensões de 2x2x1,5 cm e com as mesmas características, ao corte.

Nas lâminas desse material, não mais se encontram estruturas glandulares e apenas infiltrados linfocitários semelhantes aos anteriormente descritos. Em meio a eles, observam-se massas irregulares de células poligonais grandes com citoplasma denso e evidentes sinais de anaplasia celular. As células são de aspecto nitidamente epitelial, embora indiferenciadas, sem nenhuma diferenciação escamosa ou cornificação.

Em vários pontos existem extensas áreas de necrose. (fig. 4)

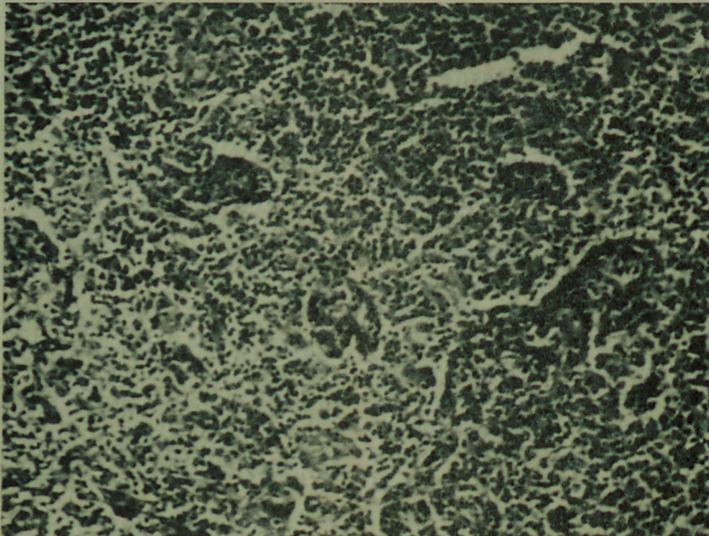


Fig 3: A mesma lesão, mostrando as ilhotas de células epiteliais com degeneração hidrópica e nuclear parcial, rodeadas e infiltradas por linfócitos. Em alguns pontos observam-se discretas e reduzidas massas hialinizadas intersticiais. Color. H. E. — Aum. 125x.



Fig. 4: Carcinoma indiferenciado em lesão linfo-epiteliais de Godwin (caso apresentado — 2ª internação). Proliferação irregular de células epiteliais indiferenciadas, anaplásicas, em meio a tecido linfóide e área de necrose. Color. H. E. — Aum. 125x.

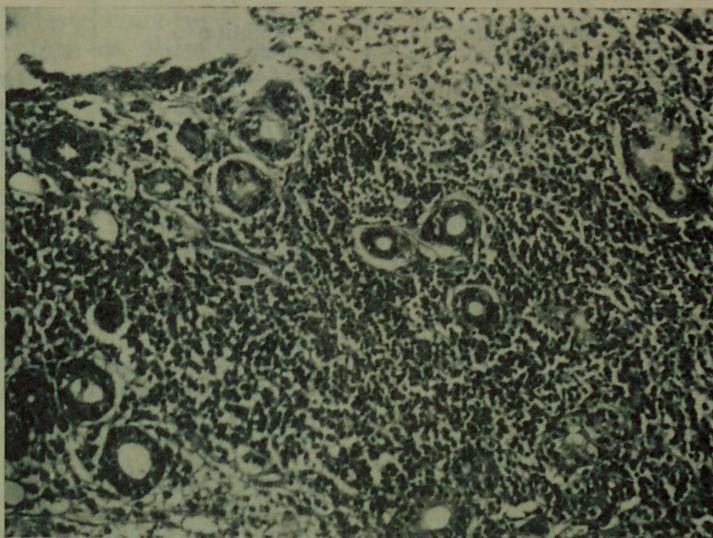


Fig 1: Lesão linfo-epitelial de Godwin (caso apresentado). Tecido glandular salivar alterado por intenso infiltrado linfocitário intersticial, com conservação parcial dos ductos e degeneração ou apagamento dos ácinos. Os ductos já revelam alguma proliferação de suas células epiteliais. Color H. E. Aum. 125x.



Fig. 2: Lesão linfo-epitelial de Godwin (caso apresentado). Massas de células epiteliais, irregulares, rodeadas e infiltradas por células linfocitárias. Color H. E. — Aum. 40x.



	HILDERMAN et al. (1962)	DELANEY & BALOGH (1966)	HAASE & ROESCH (1972)
Sexo	masculino	feminino	feminino
Idade	40 a	66 a	44 a
Cor	branca	—	branca
Sintomatologia Geral	—	Artrite reumatóide e Xerostomia	Artrite reumatóide e Xerostomia
Localização do Tumor	Região Parotídea D (Parótida)	Parótida D	Parótida E
Evolução	Duração do quadro mais ou menos 5 anos, com morte. Ressecção do tumor —	Duração do quadro mais ou menos 5 anos, com morte. Ressecção do tumor —	Duração do quadro mais ou menos 2 à 3 anos, com morte. Ressecção do tumor. Recidiva do tumor, biopsiada.
	Linfonódio cervical com metástases, ressecado.	Quatro (4) linfonódios cervicais com metástases e Gl. sub-maxilar E com lesão linfoepitelial benigna.	Linfonódio cervical com metástases, ressecado.
	Metástases generalizadas Sem lesão linfo-epitelial benigna do restante de parótida e sem síndrome de Sjögren.	Linfonódio axilar D com metástases Com lesão linfo-epitelial benigna (inclusive Gl. sub-maxilar) e com Síndrome de Sjögren.	—
Diagnóstico Histológico original	Lesão linfo-epitelial (limitada ao tumor) com aspectos citológicos de anaplasia (Carcinoma epidermóide do componente epitelial).	Adenocarcinoma pleomórfico da parótida D, mais lesão linfo-epitelial benigna (parótida e sub-maxilar)	1) Linfocitoma benigno (Doença de Mikulicz). 2) Linfocitoma maligno.
Necrópsia Conclusão	sim Lesão linfo-epitelial maligna com componente carcinomatoso aparentemente originado em glândula parótida D. Um correspondente maligno da lesão linfo-epitelial benigna?	não Carcinoma da glândula parótida associado à lesão linfo-epitelial benigna (Doença de Mikulicz) em Síndrome de Sjögren.	não Lesão linfo-epitelial «benigna» malignizada? Carcinoma indiferenciado da parótida associado à lesão linfo-epitelial benigna?

TABELA 1: Quadro comparativo dos achados de dois (2) casos de lesão linfo-epitelial «benigna» da parótida, com transformação ou associação carcinomatosa, encontrados na literatura médica, em confronto com o dos autores.

A doente recusou a cirurgia radical ou cobaltoterapia, sendo então tratada com antiblásticos. Inicialmente observou-se certa regressão do quadro, mas logo após houve intenso recrudescimento, culminando na morte 5 meses mais tarde (março de 1972). Durante os últimos meses acentuou-se a artrite reumatóide, havendo visível comprometimento das articulações distais dos membros superiores e também das articulações lombo-sacras.

Não existem informações sobre a causa final da morte, não tendo sido praticada a necropsia do caso.

NOTA: Os autores agradecem aos médicos da paciente, Drs. Egon Roeber Mueller de Tuparendi e João Polanczyk de Guaraní das Missões, pelas informações clínicas prestadas e ao Instituto de Patologia de Porto Alegre, pela cessão das lâminas do segundo exame.

Discussão do Caso

A tumefação encontrada por ocasião do primeiro exame; a sua localização em glândula salivar, mais especificamente parótida; o sexo e idade da paciente; a evolução lenta e com crises febris esporádicas; a xerostomia e principalmente as suas características histológicas, indiscutivelmente enquadradas dentro dos critérios de Godwin e de Morgan & Castleman, justificam sem dúvida o diagnóstico de lesão linfo-epitelial benigna. Por outro lado, a tumefação em si, em mulher de 44 anos de idade, com as características histológicas assinaladas, acrescida de outros sinais e sintomas de ordem geral, tais como xerostomia, cada vez mais acentuada, anemia, dores reumáticas vagas, sempre mais intensas e por fim com localizações particulares mais definidas, do tipo artrite reumatóide, permitem confirmar a presença de uma síndrome de Sjögren associada, apesar da ausência de tumefação glandular lacrimal, de conjuntivite e de falta de melhor enquadramento do reumatismo apresentado, dentro dos critérios exigidos por exemplo pela American Rheumatological Association.

Para BUNIM e al (7) (1967), os principais sinais clínicos da Síndrome de Sjögren seria a Keratoconjuntivitis sicca, a xerostomia e artrite reumatóide, mas bastariam apenas dois

deles para caracterizá-la. No caso relatado, havia além disto, confirmando plenamente o diagnóstico sindrômico, a tumefação parotídea associada, com os característicos de lesão linfo-epitelial benigna. Os mesmos autores (7) dão ênfase a essa última associação: nos 20 casos de síndrome de Sjögren em que foi possível o exame histo-patológico das lesões glandulares, encontraram a lesão típica em 9; infiltrados linfocíticos intersticiais intensos, porém sem ninhos epiteliais, em 4; infiltrados ainda suficientes para simular um crescimento neoplásico, em 4; e apenas 3 com infiltrados linfocitários tão discretos a ponto de poderem ser considerados como normais, pelo menos em pessoas de média idade e de idade mais avançada. Assim sendo, o diagnóstico anátomo-clínico de lesão linfo-epitelial benigna associada a síndrome de Sjögren parece então pacífico.

Essa lesão é tida como inteiramente benigna, mas nem por isto poderá ficar afastada a possibilidade de uma evolução maligna, pelo menos teoricamente. Foi assim que já se manifestaram FOOTE & FRAZELL (15), em 1954. Nos próprios casos apresentados por GODWIN (17) (1952), a julgar pelo seu registro e época de publicação, a benignidade não ficou perfeitamente estabelecida, já que apenas 2 de seus casos (reg. 1940/41) tinham «follow up» de mais de 5 anos; nos demais o período de observação foi de 3-4 anos (3 casos), de 3 anos (3 casos) e de 1-2 anos (3 casos). Mesmo entre os casos de MORGAN & CASTLEMAN (27) (1953), existem vários (4) com menos de 2 anos de observação no momento da publicação. Não obstante isto, os casos de malignidade na evolução de uma lesão linfo-epitelial benigna, referidos durante os anos que se seguiram aos trabalhos básicos, são na verdade raríssimos e um deles ainda contestado e posto em dúvida (12). Essa transformação maligna poderia fazer-se às custas do componente mesenquimal ou epitelial da lesão.

A primeira hipótese ainda não ficou plenamente confirmada. TALAL & BUNIM (36) (1964) relatam entre 58 casos de síndrome de Sjögren com lesões linfo-epiteliais salivares, 3 reticulossarcomas, porém, todos extra-salivares, configurando-se assim apenas uma predisposição. Essa predisposição da síndrome de Sjögren

em estar associada a linfomas malignos, embora extra-salivares, é também anunciada por ROTHMAN et al (30) (1951) e DELANEY & BALOGH (12) (1966). BURATTI (8) (1967) relata um caso de linfossarcoma que considera primitivo na parótida e provavelmente originado de adenolinfoma (do tipo oncócito).

No que se relaciona à transformação maligna do componente epitelial as referências são excepcionais. Conhecem-se na literatura médica anglo-saxã, até esta data, apenas dois relatos, um de HILDERMAN et al (19) (1962) e outro de DELANEY & BALOGH (12) (1966). Os seus achados principais, confrontados com os do caso ora apresentado, estão consignados na tabela 1.

O caso dos primeiros limita-se a um tumor localizado exclusivamente na parótida, sendo o componente epitelial maligno constituído por carcinoma do tipo epidermóide. Os autores diferenciam-no inteiramente de um linfo-epitelioma do tipo Schminke-Regaud (34,1), em primeiro lugar pelos limites relativamente distintos entre as massas epiteliais e o tecido linfóide e depois pelo fato de não ter sido encontrado na necropsia, tumor nasofaríngeo primário, sede habitual dessa neoplasia que por outro lado também nunca foi vista em glândula parótida. Entretanto, a ausência de sintomas gerais, o acometimento de pessoa do sexo masculino e a singularidade da lesão levaram DELANEY & BALOGH (1966) a expressar certa dúvida quanto a consubstanciação de uma lesão linfo-epitelial benigna inicial («bona fide malignant lymphoepithelioma»). Essa lesão original intra-parotídea, contudo, tendo sido examinada por cerca de 30 patologistas diferentes, foi pela maioria incriminada como benigna (19).

Já no caso de DELANEY & BALOGH o quadro clínico geral foi bem rico, caracterizando-se uma síndrome de Sjögren evidente, acompanhada ainda de lesão linfo-epitelial benigna de várias glândulas salivares, das quais apenas a parótida encerrou além disto a neoplasia maligna. Tratava-se de adenocarcinoma, apresentando, porém, áreas de ninhos celulares sólidos atípicos que eventualmente poderiam representar as ilhotas epimioepiteliais da lesão benigna. Os referidos autores, mesmo sem necropsia, afastaram a possibilidade de uma metástase de adeno-

carcinoma em gânglio linfático intraparotídeo, por absoluta carência de qualquer indício no sentido de outra neoplasia epitelial primária maligna de localização próxima ou afastada e em virtude da concomitância de lesões linfo-epiteliais das glândulas salivares e presença da síndrome de Sjögren. Não querendo comprometer-se mais decisivamente no sentido de aceitar pacificamente uma transformação maligna dessa lesão, às custas de seus constituintes ductulares e embora reconhecendo ao adenocarcinoma encontrado a sua localização primário na parótida, falaram apenas em associação acidental das duas patologias.

Em nosso caso, os sinais e sintomas presentes induziram igualmente ao diagnóstico de Síndrome de Sjögren. Encontrou-se, no entanto, tumefação importante apenas na parótida, não tendo sido possível, por falta de necropsia ou biópsia, examinar as outras glândulas salivares e lacrimais. Destaque-se que as alterações histológicas da primeira biópsia caracterizaram perfeitamente uma lesão linfo-epitelial benigna. Já na segunda, encontraram-se ninhos de células epiteliais indiferenciadas e bastante anaplásicas, mergulhadas de necrose.

Com exceção da natureza do carcinoma, esse nosso caso apresenta-se bastante semelhante ao de DELANEY & BALOGH, no que diz respeito à sua localização e comportamento geral. Afastamos a possibilidade da existência na parótida de metástases carcinomatosas, pelas mesmas razões acima mencionadas. Considerando, então, a neoplasia epitelial maligna como primária, ela poderia ter-se desenvolvido sobre uma lesão linfo-epitelial «benigna», confirmadamente existente por ocasião da primeira biópsia, ou então seria uma neoplasia primária acidentalmente concomitante. Se DELANEY & BALOGH haviam hesitado, com base principalmente na diferenciação adenomatosa muito acentuada de seu tumor, em considerar o seu caso como um correspondente maligno de lesão linfo-epitelial benigna, no nosso, essa dificuldade não persiste. Seria bem mais compreensível que dos ninhos de células epiteliais informes de uma lesão linfo-epitelial benigna, praticamente sem estruturação histológica, se desenvolvesse um carcinoma indiferenciado do que um adenocarcinoma,

cuja origem deveria ser buscada em estruturas mais elaboradas e menos alteradas por uma «reação» linfo-epitelial prévia. Por outro lado, revendo posteriormente as lâminas da primeira biópsia, quis nos parecer encontrar algumas atipias discretas em seu componente epitelial, sugerindo uma possível potencialidade maligna. Tal impressão, porém, muito subjetiva e influenciada pelo conhecimento da evolução posterior, não pode ser considerada, por ser de conhecimento geral que às vezes surgem células algo atípicas mesmo em lesões benignas (13). Seria ainda de acrescentar que afinal não foi levantada nenhuma suspeita de malignidade pelos patologistas, por ocasião do primeiro exame.

A concomitância entre lesão linfo-epitelial e carcinoma em glândula salivar poderia eventualmente ser interpretada como alteração carcinomatosa primária, que por destruição de suas células e liberação de antígenos provocasse reação linfo-epitelial imunológica local. Tal mecanismo não encontra confirmação pela excepcionalidade dessa associação em face do relativamente grande grupo de carcinomas primários puros das glândulas salivares, totalmente desacompanhados de componente linfóide.

Seja como for, não temos ainda condições de solucionar definitivamente as dúvidas que pairam sobre a gênese desses carcinomas encontrados, antes de conhecermos melhor a verdadeira etiopatogenia da lesão linfo-epitelial e antes que novos casos de transformação maligna ou de concomitância carcinomatosa com uma lesão linfo-epitelial possam ser estudados mais exaustivamente.

Conclusões Conceituais e Terminológicas Finais

Deve entender-se hoje por lesão linfo-epitelial «benigna» uma tumefação especial e progressiva de uma ou mais glândulas salivares e ou lacrimais, localizada e solitária ou múltipla no interior de uma ou mais glândulas (forma nodular) ou de crescimento difuso (forma difusa). Ela se caracteriza histologicamente por uma proliferação de células linfocitárias que infiltrando os interstícios e alterando ou

substituindo as estruturas glandulares, circunscremem, ao mesmo tempo ilhotas maciças ou ductuladas de células epiteliais e/ou mioepiteliais, provavelmente de origem ductal.

Essas lesões tumorais podem ou não acompanhar-se de um ou de vários sinais e sintomas clínicos especiais, tais como queratoconjuntivite seca, xerostomia, rinofaringolaringite, além de artrite reumatóide e outras manifestações sistêmicas de colagenopatia (doença de Mikulicz, síndrome de Sjögren, síndrome de Mikulicz-Sjögren). Em virtude do desconhecimento de sua verdadeira natureza e apesar de todas as evidências induzirem a considerá-la como uma lesão de origem auto-imunológica, sem contudo ser possível negar-lhe de todo algumas características indiscutíveis de crescimento neoplásico parece aconselhável continuar utilizando o termo vago e pouco comprometedor de lesão linfo-epitelial, afastando inteiramente qualquer outra sinonímia confusional.

Relativamente à complementação qualificativa de «benigna», manifestam os autores a sua reserva, devido a eventuais e possíveis transformações malignas já encontradas e por encontrar, e acreditam que deva por isto ser substituída, preconizando o epônimo complementar «de Godwin», para diferenciar a lesão de outras lesões lesões linfo-epiteliais, morfológica e clinicamente diferentes. Resultaria daí o termo de LESÃO LINFO-EPITELIAL DE GODWIN.

Resumo

Após discorrer sobre o histórico, incidência, patologia, aspectos clínicos e histo-patogênese da lesão linfo-epitelial «benigna» e de suas inter-relações com a chamada doença de Mikulicz e síndrome de Sjögren, apresentam os autores um caso de evolução maligna, discutindo e comparando-o com outros da literatura médica.

Sugerem finalmente pequena modificação terminológica, passando a denominá-la de «LESÃO LINFO-EPITELIAL DE GODWIN».

Summary

After discoursing about the natural history, incidence, pathology, clinical aspects and histopathogenesis of the «benign» lymphoepithelial lesion and its relations with the so called Mikulicz's disease and Sjögren's syndrome, the authors presente one case of malignant evolution, confronting it with others of the medical literature. They suggest finally a terminological modification, going to call it «Godwin's lymphoepithelial lesion».

Zusammenfassung

Nach ausgiebiger Besprechung der Geschichte, Frequenz, Pathologie und Histopathogenese der Benigen lymphoepithelialen Läsion (Godwin) und ihrer Beziehungen zur sogenannten Mikulicz-Krankheit und dem Sjögren-Syndrom, berichten die Verfasser über einen persönlichen Fall mit bösartigen Verlauf. Dieser Fall wird mit einigen Anderen der medizinischen Literatur verglichen und es wird schliesslich eine kleine «Anderung der Terminologie vorgeschlagen mit der neuen Benennung «Godwins lymphoepitheliale Läsion».

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALBERTINI, A.: Histologische Geschwulstdiagnostik — Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1955.
2. ANDERSON, W. A. D.: Pathology, vol. 2, 6. ed., pg. 1098 — The Mosby Co, St. Louis, 1971.
3. BAUER, W.H. & BAUER, J.D.: Classification of glandular tumours of salivary glands — Arch. Path., 55:328, 1953.
4. BERNIER, J.L. & BHASKAR, S. N.: Lymphoepithelial lesion of salivary glands. Histogenesis and classification based on 186 cases—Cancer, 11:1156 — 1179, 1958.
5. BERTRAM, U. & HALBERG, P.: A specific antibody against the epithelium of the salivary ducts in sera from patients with Sjögren's Syndrom — Acta Allergol., 19:458, 1964.
6. B HASKAR, S.N.: Synopsis of oral pathology, pg. 407-409 — The Mosby Co, St. Louis, 1961.
7. B UNIN, J.J.; BUCHANAN, W. W.; WERTLAKE, P. T.; SOKOLOFF, L.; BLOCH, K.J.; BECK, J.S. e A L E P A, F.P.: Clinical, pathological and serologic studies in Sjögren's syndrome — Ann. Int. Med., 61:509-530, 1964.
8. BURATTI, C.: Patologia rara della salivare parotide: linfosarcoma primitivo a probabile derivazione da adenolinfoma — Atti Accad. Med. Lombard., 22:335-342, 1967.
9. CARMICHAEL, R.; DAVIE, T.B. e STEWART, M.J.: Adenolymphoma of the salivary glands — J. Path. Bact., 40:601-615, 1935.
10. CHAN, W.C.: Experimental sialoadenitis in guinea-pigs — J. Path. Bact., 88:592, 1968.
11. CRUIKSHANK, A.H.: Benign lymphoepithelial salivary lesion to be distinguished from adenolymphoma — J. Clin. Path., 18:391-400, 1965.
12. DELANEY, W.E. & BALOGH, K.: Carcinoma of the parotid gland associated with benign lymphoepithelial lesion (Mikulicz's disease) in Sjögren's syndrome — Cancer, 19:853-860, 1966.
13. EVANS, R.W. & CRUIKSHANK, A.H.: Epithelial tumours of the salivary glands; in Major Problems in Pathology, vol. 1 — Saunders Co, Philad., 1970
14. FEIN, M.J.: Lymphoepithelioma of the parotid gland — Am. J. Cancer, 40:434-440, 1940.
15. FOOTE, F.W. & FRAZELL, E.L.: Tumours of the major salivary glands; in Atlas of tumour pathology, IV, 11 — Armed Forces Instit. Path., Washington, 1954.
16. GASTON, E.A. & TEDESCHI, C. G.: Adenolymphoma of parotid and submaxillary salivary glands — Ann. Surg., 123:1075-1089, 1946.
17. GODWIN, J.T.: Benign lymphoepithelial lesion of the parotid gland (Adenolymphoma, chronic inflammation, lymphoepithelioma, lymphocytic tumour, Mikulicz's disease). Report of eleven cases — Cancer, 5:1089-1103, 1952.

18. HERBUT, P.A.: Pathology, 2 ed., pg 622 — Lea Febiger, Philad. 1952
19. HILDERMAN, W.C.; GORDON, J. S.; LARGE, H.L. e CARROL, C.F.: Malignant lymphoepithelial lesion with carcinomatous component apparently arising in parotid gland. A malignant counterpart of benign lymphoepithelial lesion? — Cancer, *15*:606-610, 1962.
20. HOWARD, C.P.: Mikulicz's disease and allied conditions — Intern. Clin., *1*:30-63, 1909.
21. KESSLER, H.S.: A laboratory model for Sjögren's syndrome — Amer. J.Path., *52*:671, 1968.
22. KIRKLIN, J.W.; McDONALD, J.R. HARRINGTON, S.W. e NEW, G. B.: Parotid tumours: histopathology, clinical behavior and end results — Surg. Gynec. Obst., *92*:721-733, 1951.
23. KRAUS, P. & HORACEK, J.: Ein Beitrag zur Problematik der sogenannten benignen lymphoepithelialen Läsionen der Speicheldrüsen — Monatsschr. Ohrenheilt. Laryngorhinol., *104*:251-256, 1970.
24. LLOYD, O.C.: Salivary adenoma and adenolymphoma — J. Path. Bact., *58*:699-710, 1946.
25. LUCAS, R.B.: Pathology of tumours of the oral tissues, 2.ed., pg 272-315 — Churchill Livingstone, London, 1970.
26. MIKULICZ, J.: Concerning a peculiar symmetrical disease of the lacrymal and salivary glands — Med. Classics, *2*:165-186, 1937.
27. MORGAN, W.S. & CASTLEMAN, B.: A clinicopathologic study of «Mikulicz's disease» — Amer. J. Path., *29*:471-503, 1953.
28. NAPP, O.: Über die Beziehungen der Mikuliczschen Erkrankungen zur Tuberkulose — Zschr.f.Augenh., *17*:513-517, 1907.
29. RON AY, P.: MOLNAR, L. e DOBROSSY, L.: Klinische und histologische Erfahrungen bei 54 bösartigen Parotistumoren — Langenbecks Arch. Chir., *330*:45-53, 1971.
30. ROTHMAN, S.; BLOCK, M. e HAUSER, F.V.: Sjögren's syndrome associated with lymphoblastoma and hypersplenism — Arch. Derm. Syph., *63*:642-643, 1951.
31. SAPHIR, O.: A text on systemic pathology, vol. 2, pg 1094-1095 — Grune & Stratton, N. York, 1959.
32. SCHAFFER, A.J. & JACOBSEN, A.W.: Mikulicz's syndrome. A report of ten cases — Am. J. Dis. Child., *34*:327-346, 1927.
33. SJÖGREN, H.: Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca (Keratitis filiformis bei Hypofunktion der Tränendrüsen) — Acta Ophth., suppl., *2*:151, 1933.
34. SKORPIL, F.: Über die Lymphoepitheliome der Speicheldrüsen — Frnkf. Zschr. Path., *53*:450-466, 1939.
35. SWINTON, N.W. & WARREN, S.: Salivary gland tumours — Surg. Gynec. Obst., *67*:424-435, 1938.
36. TALAL, N. & BUNIN, J.J.: The development of malignant lymphoma in the course of Sjögren's syndrome — Am. J. Med., *36*:529-540, 1964.
37. THOMPSON, A.S. & BRYANT, H. C.: Histogenesis of papillary cystadenoma lymphomatosum (Warthin's tumour) of the parotid salivary gland — Am. J. Path., *26*:807-817 (p-nr d)
38. SJÖGREN, H.: Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca (Keratitis sicca) — Acta Ophth., *8*:849, 1950.